W SPRAWIE

DZIAŁANIA JADU BŁONICZEGO.

Wykład na posiedzeniu Towarzystwa lekarskiego krakowskiego w dniu 15. Maja 1896 roku.

NAPISAŁ

Prof. Dr. W. A. Gluziński.

W KRAKOWIE,
DRUKARNIA UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO
pod zarządem A. M. Kosterkiewicza.
1896.

W SPRAWIE

DZIAŁANIA JADU BŁONICZEGO.

Wykład na posiedzeniu Towarzystwa lekarskiego krakowskiego
w dniu 15. Maja 1896 roku.

NAPISAŁ

Prof. Dr. W. A. Gluziński.

W KRAKOWIE,
DRUKARNIA UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO
pod zarządem A. M. Kosterkiewicza.
1896

Osobne odbicie z „Przeglądu lekarskiego“ 1896. Nr. 25.

Panowie!

W Nrze 9. i 10. *Przeglądu lekarskiego* z roku zeszłego koll. Beck i Słapa ogłosili wyniki doświadczeń, przeprowadzonych w moim zakładzie, nad działaniem jadu błoniczego na narząd krążenia. Wyniki te były poważne i ciekawe, wykazywały bowiem:

1) że bezpośrednio po wprowadzeniu jadu błoniczego bądź to czystego, bądź też z żywymi prątkami i bez względu na to, czy jad ten wprowadzamy wprost do naczyń, czy też pod skórę, nie można dostrzedz najmniejszego jego upływu na krążenie krwi;

2) że zaburzenia w prawidłowem krążeniu zjawiają się nagle i polegają na tem, że ledwie kilka lub kilkanaście minut przed śmiercią zwierzęcia zaszczepionego jadem błoniczym, ciśnienie zaczyna się obniżać, a tętno staje się coraz wolniejszem i nieregularnem, wreszcie ciśnienie, które aż do tej chwili utrzymywało się prawie na normalnej wysokości, spada do zera;

3) że zaburzenia te w krążeniu trzeba uważać za następstwo nagłego porażenia serca.

Na podstawie tych wyników dochodzą koll. Beck i Słapa do wniosku, że jad błoniczy wprowadzony sztuczną drogą do ustroju, nie działa wprost, jak n. p. inne trucizny sercowe, gdyż działanie to objawiłoby się odrazu po wprowadzeniu go do obiegu krwi, lecz działa on albo drogą zmian anatomicznych, co wydaje się mniej prawdopodobnem, albo też w ten sposób, że w skutek zmian w przemianie materyi pod wpły-

wem jadu błoniczego, powstają dopiero po upływie pewnego czasu dość nagle nowe substancye, działające szkodliwie na serce.

Sam fakt, że niektóre jady wprowadzone do ustroju, przez dłuższy lub krótszy czas pozostawać w nim mogą bez widocznego wpływu, nabrał pewnego znaczenia w ostatnich czasach ze względu na wytłómaczenie okresu wylęgania (*stadium incubationis*) chorób zakaźnych. Gdy dotąd okres od chwili zarażenia się pewną zakaźną chorobą, aż do wybuchu objawów, miał wyłącznie polegać na rozmnażaniu się odpowiednich drobnoustrojów do tej ilości, która jest potrzebną do wytworzenia się odpowiedniej ilości toksyn, — dziś nasuwa się myśl, że i obecność odpowiedniej ilości toksyn nie sprowadza nieraz objawów natychmiast, lecz że w pewnych zakażeniach jest okres utajonego ich działania.

W roku 1893. Courmont i Doyen [1]) na posiedzeniu Towarzystwa biologicznego w Paryżu pierwsi podnieśli tę myśl, przedstawiając wyniki doświadczeń nad działaniem fizyologicznem jadu z prątka tężca (*bacillus tetani*). Wyniki te były następujące:

„Prątek tężca wywołuje tężec za pośrednictwem zaczynu, który sam wytwarza“.

„Zaczyn ten, sam nietrujący, wytwarza w ustroju substancyę bezpośrednio tetanizującą, dającą się porównać ze strychniną“.

„Ta ostatnia substancya znajduje się obficie w mięśniach ulegających tężcowi, oraz we krwi, a nieraz i w moczu“.

„Substancya ta opiera się działaniu dłuższego ogrzewania, gdy znów produkta samego prątka stają się nieczynne po ogrzaniu ich do 65° C.“

W końcu autorowie ci przypuszczają, że:

„Jest możliwe, iż i inne substancye, pochodzenia drobnoustrojowego, działają jak zaczyny, przez wytwarzanie substancyj trujących, kosztem dotkniętego ustroju. Może w ten spo-

---

[1]) Soc. de Biologie, 11. Mai 1893.

sób należy wytłómaczyć porażenia i inne późniejsze objawy błonicy“.

To ostatnie przypuszczenie, jak to Panom powiedziałem, zrobili samodzielnie Beck i Słapa, na podstawie doświadczeń już wprost nad jadem błoniczym dokonanych, wykazując, że jad błoniczy, nie wchodząc w to, czy on ma cechy zaczynu, czy nie, wywiera wpływ na narząd krążenia nie sam przez się, lecz prawdopodobnie w skutek wytwarzania się pod jego wpływem innych substancyj.

Równocześnie z tą pracą z pracowni naszej, Courmont i Doyen [1]), oraz Enriquez i Hallion [2]), badając również wpływ jadu błoniczego, doszli do wniosku, że tak objawy oddechowe, sercowe i naczyniowe (Enriquez i Hallion), jelitowe, jak i obniżenie znaczne ciepłoty, występujące u zwierząt po zastósowaniu do żył toksyn błoniczych (Courmont i Doyen), zjawiają się dopiero po upływie pewnego czasu, i że je zawsze poprzedza krótszy lub dłuższy okres wylęgania.

Sprawa działania w ten sposób niektórych jadów prątkowego pochodzenia, jest ze stanowiska ogólnego coraz szerzej rozbierana. Dość wspomnieć, że Guinard i Artaud [3]) podobne zachowanie stwierdzili dla jadu z *pneumobacillus liquefaciens bovis*, z *bacillus herminocrobiophylus* i z *bac. morvae*.

„W ogóle, mówią ci ostatni autorowie, z prac dotychczasowych wynika, że jeżeli jedne jady pochodzenia prątkowego działają podobnie jak trucizny chemiczne i sprowadzają, po wprowadzeniu ich do żył, rozmaite zaburzenia czynności fizyologicznych, to mamy znów inne, które w tych samych warunkach, bezpośrednio po ich wprowadzeniu do ustroju, nie wywołują na razie żadnych widocznych objawów, lecz dopiero po upływie dłuższego lub krótszego okresu utajonego działania, sprowadzają szereg zaburzeń mniej lub więcej poważnych, które wzmagając się lub słabnąc, trwają często aż do śmierci zwierzęcia“.

---

1) Soc. de Biologie, 2. Février 1895.
2) Soc. de Biologie, 29. Décembre 1894.
3) Archives de médecine expérimentale etc. T. VII. s. 388.

Jad błoniczy, tak na podstawie doświadczeń Becka i Słapy, jak również Courmont'a i Doyon'a, Enriquez'a i Hallion'a, należałoby zaliczyć do tych ostatnich.

By przypuszczenie to więcej uczynić prawdopodobnem i sprawę w ten sposób rozjaśnić, należało jednak przeprowadzić dalszy szereg doświadczeń, któreby podobnie jak to dla prątka tężca uczynił Courmont i Doyon, również miały na celu wykazać, czy rzeczywiście pod wpływem jadu błoniczego wytwarzają się w organizmie pewne substancye, któreby sprowadzały takie zaburzenia w krążeniu, jakie stwierdzamy pod koniec życia zwierzęcia, któremu zastrzyknięto toksynę błoniczą. Zatem nie drogą chemicznego badania, szczególnie przy dzisiejszej naszej wiedzy, można tę sprawę rozwikłać, lecz znów doświadczeniem fizyologicznem. Sądząc *a priori*, nie bardzo należało się spodziewać dodatnich wyników, opierając się na następującem rozumowaniu:

Jeżeliby się wytwarzały pod wpływem jadu błoniczego podobnie działające substancye, o jakich tutaj jest mowa, toć chyba należało się spodziewać ich obecności we krwi lub surowicy krwi zwierząt, którym poprzednio wstrzykiwano jad błoniczy, jak również i w surowicy antitoksycznej. Doświadczenia zaś, jakie przeprowadzili Beck i Słapa z podwójną nawet dawką surowicy Behringa, jaką stosujemy ludziom, i to stosując ją wprost do żył zwierzęcia, nie wykazywały żadnych zboczeń w narządzie krążenia. Mimoto, wobec poprzedniego przedstawienia rzeczy, przecież sprawę należało doświadczalnie przeprowadzić, a tu kierowałem się znów rozumowaniem następującem: jakkolwiek surowica antitoksyczna nie zawiera w sobie tych substancyj, lub zawiera je w zamałej ilości, kiedy fizyologicznego działania nie otrzymujemy, to przyczyna tego może być następująca: albo przypuszczenie nasze jest błędne, albo też substancye te w bardzo małych tylko ilościach znajdują się we krwi, t. j. w takich, które nie mogą wywołać żadnych objawów, albo też, co wydawało mi się najprawdopodobniejsze, że substancye te wydzielając się moczem, opuszczają ustrój, a więc i krew i dla-

tego też u zwierząt, które nie uległy zabójczemu działaniu toksyn, nie można ich już po kilku lub kilkunastu dniach we krwi wykazać; nie można więc ich wykazać i w surowicy antitoksycznej, boć takowa jest wzięta ze zwierząt w pewien znaczniejszy czas po wprowadzeniu toksyn; nie wyklucza to jednak, by tych substancyj nie było w ustroju w pewnym czasie, który należałoby bliżej określić, po wprowadzeniu jadu błoniczego.

Na podstawie tych rozumowań zabrałem się do doświadczeń, a plan ich wytknąłem sobie następujący:

1) szukać tych substancyj w rozmaitych narządach w mięśniach, układzie nerwowym i t. d.

2) szukać ich we krwi w całości wziętej lub jej surowicy, ale we krwi wziętej w kilka, kilkanaście godzin po zastósowaniu jadu błoniczego, lub tuż przed śmiercią zwierzęcia.

Doświadczenia robiłem na królikach.

Toksyn udzielił mi prof. Bujwid, za co mu na tem miejscu składam podziękowanie, i to toksyn tej mocy, że 0·3 zabijały 1 kilogr. królika mniej więcej w 48 godzinach. By pierwszą część postawionego zadania rozwiązać, robiłem wyciągi wodne i wodno-glicerynowe z mięśni tułowia, serca, dzenia pacierzowego, mózgu i t. d. królików świeżo padłych po zastrzyknięciu jadu błoniczego i wstrzykiwałem te wyciągi do żyły szyjnej zewnętrznej i do żył usznych królikom, bacznie mierząc ciśnienie w tętnicy dogłowowej. Wyniki wszystkich tych doświadczeń (10 królików) były ujemne. Nawet prowadząc badanie w ciągu 2 godz. nie uzyskałem żadnej poważnej zmiany w ciśnieniu krwi. Króliki, po doświadczeniu odwiązane i swobodnie puszczone, jedne gorączkowały, drugie nie, lecz wszystkie, z wyjątkiem jednego, pozostały przy życiu. Do jakiego stopnia wynik ten był ujemny, świadczyć może n. p. doświadczenie następujące:

Królikowi wagi 2000 gr. wstrzyknięto od godziny 10. do 10^{0} 36′ 26·0 wyciągu wodnego z mięśni tułowia, 15·0 wyciągu wodnego z mięśnia sercowego i 10·0 wyciągu glicery-

nowego z mięśni; ciśnienie notowano do godziny 11° 25′. W tym czasie pierwotne ciśnienie wynoszące 130—136 mm. Hg., obniżyło się zaledwie na 100—103 mm. Hg., co dostatecznie się tłómaczy wprowadzeniem w krótkim stosunkowo czasie tak znacznej ilości płynu do naczyń zwierzęcia.

Pozostała mi część druga doświadczenia, t. j. poszukiwanie za temi substancyami we krwi samej. Uskuteczniłem to w sposób następujący:

Królikom zastrzykiwałem pod skórę lub do żył jad błoniczy w dawce zabójczej, lub $^1/_2$—1 razu większej i w pewnej chwili, o której zaraz wspomnę, wypuszczałem z nich krew z tętnicy dogłowowej. Krew tę chwytaną w naczynia wyjałowione, albo natychmiast odwłókniałem, albo ustawiałem ją w lodowni, dla otrzymania surowicy. Krew odwłókniona wprowadzałem bezwłocznie do żył zdrowego królika, przygotowanego poprzednio do doświadczenia, a z otrzymaną surowicą czyniłem to samo. Ogólna ilość wstrzykiwana wynosiła 10—15·0 cm. sześc., naraz po 5·0 w odstępach kwadransowych, z wszelkiemi ostrożnościami, koniecznemi w tych razach i zapisywałem przez czas dłuższy ciśnienie tętnicze na kymografionie Ludwiga.

Jeżeli doświadczenie miało wypaść dodatnio, t. j., że dopiero po pewnym czasie od wprowadzenia jadu błoniczego miały się wytworzyć w ustroju substancye działające na narząd krążenia, to należało mi w tych doświadczeniach wykazać:

1) że w pierwszych godzinach po zastósowaniu jadu błoniczego nie ma tych substancyj we krwi, czyli że krew wzięta w tym czasie nie wywrze znaczniejszego wpływu na narząd krążenia;

2) że substancye te znajdą się we krwi dopiero w późniejszych okresach działania jadu błoniczego.

Z tego powodu brałem krew do doświadczeń z królika zastrzykniętego jadem błoniczym, albo 8 do 20 godzin po wstrzyknięciu, albo też na kilka minut do $^1/_2$ godziny przed mającą nastąpić śmiercią, a kierowałem się w ocenieniu tej

chwili nie tylko znajomością siły toksycznej samego jadu, lecz również i pewnymi objawami, jak n. p. znaczniejszem obniżeniem ciepłoty zwierzęcia, występowaniem porażenia tylnych kończyn i t. d.

Nim przystąpię do ocenienia wyników tych doświadczeń, podam je Panom naprzód w formie załączonej tabelki:

(*Patrz tablicę na końcu*).

Rzut oka na załączoną tabelkę wskazuje, że czas doświadczenia u wszystkich królików był prawie równy, że ilość wprowadzonej krwi odwłóknionej prawie ta sama, wynik zaś podwójny.

U królików 1, 2, 3 ciśnienie tętnicze przez czas doświadczenia prawie się nie zmieniło i pozostały one przy życiu. Były to króliki, którym wprowadzono do żył krew albo z królika zdrowego (1), albo z królika zastrzykniętego jadem błoniczym, ale po 7-miu godzinach działania jadu (2), albo też po 20-tu godzinach (3). U innych królików (4—9) wynik zupełnie odmienny; u wszystkich podczas doświadczenia nastąpiło obniżenie ciśnienia i to dość znaczne, bo o $^1/_3$—$^2/_3$ pierwotnego i wszystkie te króliki zginęły w przeciągu krótkiego czasu, bo w przeciągu 4—40 godzin, licząc od czasu pierwszego wprowadzenia krwi. Były to znów króliki którym wprowadzałem krew odwłóknioną (4, 5, 8 i 9) lub też surowicę (6) z królików zastrzykniętych jadem błoniczym, ale wziętą w późniejszych godzinach działania jadu, bo od 30—40 godzin.

Jeżeli Panom dodam, że z królików drugiej grupy dwa przedstawiały lekki niedowład kończyn tylnych, że trzy przez czas cały aż do śmierci miały znacznie obniżoną ciepłotę, że przy sekcyi wszystkie przedstawiały silne przekrwienie tkanki podskórnej, narządów wewnętrznych, a w jamach opłucnowych często płyn przesączynowy, — to widzimy że po wprowadzeniu do żył zwierzęcia krwi lub surowicy z późniejszych okresów działania jadu błonicowego, otrzymujemy szereg takich objawów, jakie pod koniec życia przed-

stawiają zwierzęta zastrzyknięte jadem błoniczym. Brak tych objawów po wprowadzeniu krwi zdrowej, brak ich po wprowadzeniu krwi z pierwszych godzin działania jadu, a wystąpienie dopiero po wprowadzeniu krwi z późniejszych okresów, potwierdza przypuszczenie postawione na początku, t. j. że pod wpływem jadu błoniczego wytwarzają się w ustroju pewne substancye, którym przypisać należy wystąpienie objawów końcowych w zatruciu toksyną błoniczą, że wpływ szczególnie na narząd krążenia do nich odnieść należy.

Wpływ ten objawiał się, jak widać z załącznej tabelki, w krótkim stosunkowo czasie, bo po godzinie działania; nie mógł on być naturalnie tak wybitnym, jak pod koniec działania toksyn błoniczych, gdyż operowaliśmy dawkami względnie małemi, bo tylko taką ilością tych substancyj, jaka znajdowała się w 15 cm. krwi.

W doświadczeniach tych zatem mamy potwierdzenie przypuszczenia, które trzeba było uczynić na podstawie badań Becka i Słapy.

Wyniki tych badań jednak mogą mieć inne jeszcze znaczenie. Jak z doświadczenia VI. widać, substancye o których jest mowa, znajdują się nietylko we krwi odwłóknionej, lecz również i w surowicy tej krwi.

Doświadczenie to poucza, że 9 cm. surowicy ze krwi wziętej w 36 tej godzinie po zastrzyknięciu jadu błoniczego sprowadziło u królika zdrowego obniżenie ciśnienia tętniczego w 1 g. 32 m. o $1/_2$, a śmierć w 26 godzinach.

Sprawa ta nabiera znaczenia ze względu na surowicę antytoksyczną, którą otrzymujemy właśnie ze zwierząt, zastrzykniętych jadem błoniczym. Wprawdzie wspomiałem Panom, że podwójna dawka surowicy Behringa okazała się po wprowadzeniu wprost do żył bez wpływu na narząd krążenia, ale zrobiłem tu również przypuszczenie, że dzieje się to może dlatego, ponieważ surowica ta już jest wzięta z ustroju w czasie, gdy substancye, o których jest mowa, opuściły organizm.

Wobec tego nasuwa się tu cały szereg pytań, zdaniem moim bardzo ważnych i czekających koniecznego rozwiązania, n. p. ścisłego oznaczenia, jak długo te substancye w surowicy pozostają? czy wytwarzają się i u zwierząt imunizowanych? czy ilość ich zawisła od dawki jadu błoniczego? jaki ich stosunek ilościowy we krwi tętniczej i żylnej? i t. d.

To też dalszym szeregiem doświadczeń w tym kierunku zajęty jest asystent mego zakładu Dr. Nartowski.

Liczba	Rodzaj doświadczenia:	Czas trwania dośw.		Wysokość ciśnienia w mm. Hg.		Różnica w ciśnieniu	Uwaga
		godz.	minut	pierwotnego	pod koniec		
1.	Królikowi wagi 2680·0 wstrzyknięto 17 cm. krwi odwłóknionej z królika zdrowego	1	48	93—96	86—83	13	żył do 14 dni
2.	Królikowi wagi 2900·0 wstrzyknięto 18 cm. krwi odwłóknionej z królika w. 2350·0 zastrzykniętego 2·0 toksyn w $7^1/_2$ godzin	1	40	85—83	73—72	13	żył 3 miesiące
3.	Królikowi wagi 2500·0 wstrzyknięto 10 cm. krwi odwłóknionej z królika w. 2200·0 zastrzykniętego 0·7 toksyn w 25 godzinie	1	20	118—116	110	6	żył 2 miesiące
4.	Krolikowi wagi 2730·0 wstrzyknięto razem 15 cm. krwi odwłóknionej z królika zastrzykniętego 2·2 toksyn w 36 godz.	1	47	101—102	70—72	32	zdechł w 4 godz.
5.	Królikowi wagi 2100·0 wstrzyknięto razem 15 cm. krwi odwłóknionej z królika zastrzykniętego 0·9 toksyn w 38 godz.	2	—	113	76	37	zdechł w 21 godz.
6.	Królikowi wagi 2420·0 wstrzyknięto 9 cm. surowicy krwi z królika w. 1900·0 zastrzykniętego 1·8 toksyn w 36 godz.	1	32	100—92	49—47	53	zdechł w 26 godz.
7.	Królikowi wagi 2830·0 wstrzyknięto $15^1/_2$ cm. krwi odwłóknionej z królika w. 1900·0 zastrzykniętego 2·0 toksyn w 36 godz.	1	47	112—110	39—36	76	zdechł w 40 godz.
8.	Królikowi wagi 2700·0 wstrzyknięto 18 cm. krwi odwłóknionej z królika 2330·0 zastrzykniętego 1·2 toksyn w 37 godz.	1	20	113—106	88—71	42	zdechł w 40 godz.
9.	Królikowi wagi 2700·0 wstrzyknięto 8 cm. krwi odwłóknionej wypuszczonej z królika zastrzykniętego 1·0 toksyn w 40 godz.	1	30	110—103	60—61	50	zdechł w 36 godz.